Aus der III. Med. Universitäts-Poliklinik, Berlin NW 7, Ziegelstr. 5—9
(Leiter: Prof. Dr. Unverricht).

Depotinsulin
in der ambulanten Diabetesbehandlung

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades
an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Werner Strauch
aus Berlin-Hermsdorf

Tag der Promotion: 15. März 1939

VERLAG RUDOLPH PFAU, BERLIN NW. 7, LUISENSTR. 21

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Siebeck
Referent: Prof. Dr. Unverricht
Korreferent: Prof. Dr. v. Bergmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Das Problem der ambulanten Behandlung der Diabetiker hat heute über die Grenzen der Medizin hinaus eine wesentliche volkswirtschaftliche Bedeutung. Gilt es doch, bei dem bestehenden Mangel an Arbeitskräften nicht nur alle Gesunden in den Arbeitsprozeß einzugliedern, sondern auch Kranke durch geeignete ärztliche Behandlung so weit zu bringen, daß auch sie trotz ihrer Krankheit in der Lage sind, vollwertige Arbeit zu leisten.

Der Diabetiker ist zwar ein chronisch Kranker und, wenn auch gewisse Besserungen der endokrinen Pankreasfunktion erzielt werden können, praktisch ein unheilbar Kranker; aber im Wesen der Krankheit liegt es begründet, daß gerade bei ihm es häufig möglich ist, durch geeignete Maßnahmen eine weitgehende Kompensation des Krankheitszustandes zu erreichen.

Aufgabe des Arztes ist es, das Heer der Diabetiker nicht nur arbeitsfähig zu halten, sondern auch über Methoden nachzudenken, die den Zuckerkranken von der Insulinspritze, die ihn sowohl beruflich als auch seelisch belastet, befreien oder ihn davon unabhängiger machen könnten.

Immer wieder erlebt man es doch, daß aus dem großen Kreis der Diabetiker einzelne gegen die Insulinspritze rebellieren. Teilweise sind es Schwerkranke, die durch die Notwendigkeit, mehrmals am Tage spritzen zu müssen, sehr belastet sind, teilweise sind es Gegner der Spritze überhaupt.

Welche praktischen Möglichkeiten gibt es heute, diesen Kranken ihr Schicksal zu erleichtern?

Im wesentlichen sind 2 Wege in dieser Richtung beschritten worden, nämlich die Umgehung der Injektion und die Verlängerung der Wirkungsdauer injizierten Insulins.

Die Umgehung der Einspritzung ist bereits bald nach der Einführung der Insulins versucht worden. Der orale oder auch intestinale Weg ist versperrt, weil die Eiweißnatur des Hormons eine Zerstörung durch proteolytische Fermente des Magen-Darm-Trakts bedingt. Aber von vielen Versuchen, die Injektion durch eine perlinguale, endonasale, perkutane, rektale, vaginale Darreichung oder durch Inhalation zu umgehen, hat sich keiner für die Praxis bewährt. Denn es sind zwar in manchen Fällen durchaus Effekte

auf den Blutzucker von Mensch und Tier durch örtlich appliziertes Insulin erhalten worden, aber für all diese Zufuhrmöglichkeiten gilt, soweit sie überhaupt zu einem annehmbaren Resultat führen, daß die Resorption quantitativ völlig unzuverlässig ist.

Die Versuche an irgend einer Stelle, die nicht der hormonal-nervösen Steuerung unterliegt, einzugreifen, sind ein Unternehmen am falschen Ort. Es gibt zahlreiche Spezialtees, die als Diuretica wirken und so die Harnzuckerkonzentration herabsetzen. Auch chemische Substanzen mit insulinähnlicher Wirkung wurden gefunden und oral verabreicht. Frank und Nordmann gelang der Nachweis, daß gewisse Guanidinderivate, wie z. B. das Dekamethylendiguanidin, das als Synthalin bekannt geworden ist, eine blutzuckersenkende Wirkung aufweisen. Auch das Präparat Anticoman gehört in diese Gruppe. Beide Präparate, die besonders in den letzten Jahren Gegenstand eifrigster Untersuchung waren, haben jedoch die in sie gesetzten Hoffnungen nicht erfüllt. Im Vordergrund steht vor allem eine toxische, leberschädigende Wirkung.

Diese Sorte von Präparaten ist allerdings noch immer deshalb im Handel gefragt, weil ein großer Teil der Patienten seinen Diabetes nach der Harnzuckerkonzentration beurteilt und die Konzentrationsbestimmungen — meist durch Vergärung — selbst vornimmt. Es scheint für Arzt und Patienten im Sinne einer Gesundheitsführung doch wirklich vorteilhafter zu sein, daß endlich einmal dem Kranken die Angst vor dem „Prozentsatz" dadurch genommen würde, daß man ihn über Konzentrationsschwankungen und die Möglichkeit ihrer Entstehung aufklärt, denn die eigentliche Entscheidung über die Schwere der Erkrankung läßt sich doch nur vom Blutzucker aus fällen.

Kurz hingewiesen sei dann noch auf die insulinsparende bezw. sogar insulinersetzende Wirkung kleiner Kupfergaben.

Eine Substanz, deren blutzuckersenkende Wirkung seit langem bekannt ist, stellt das Vitamin B_1 dar. Im Grunde geht diese Erkenntnis auf Leo zurück, der auf dem Kongreß für Innere Medizin 1898 über seine Erfahrungen mit der Hefetherapie beim Diabetes mellitus berichtete. Seitdem haben die Versuche, Hefe- oder Vitamin B_1-Substanzen zur Zuckerbehandlung heranzuziehen, nicht geruht. Sie konnten sich aber nicht durchsetzen, weil im Gegensatz zum Insulin die Wirkung des Vitamins B_1 erst verhältnismäßig spät einsetzt und infolgedessen eine Konstanterhaltung der Blutzuckerwerte nicht absolut zu erreichen war. Hinzu kommt noch die un-

angenehme Tatsache, daß das Vitamin B_1 in der ersten Phase eine Hyperglykämie erzeugt, also die Stoffwechsellage zunächst verschlechtert.

Neuerdings scheint jedoch die Therapie des Diabetes mit Vitamin B_1-Substanzen einen großen Schritt weitergekommen zu sein. Die informierende Arbeit von Mosonyi und Aszodi ist geeignet, große Hoffnungen zu erwecken.

Der wesentliche Unterschied ihrer Methodik liegt darin, daß sie die Vitamine B_1 und C gemeinsam verabreichen und es ihnen damit gelang, die anfängliche Hyperglykämie zu vermeiden. Sowohl bei parenteraler wie bei oraler Verabfolgung erreichten sie ungefähr dieselben Bilder in der Blutzuckerkurve, so daß man dieser neuen Methode mit großen Hoffnungen entgegensehen kann, zumal sie für die ambulante Behandlung bedeutungsvoll sein wird. Die ersten Erfahrungen mit einem „Dia-Be-Vitrat" genannten Mittel waren überraschend gut.

Die ungarischen Autoren nehmen auf Grund von Pulsbefunden an ihren Patienten an, daß die Kombination der Vitamine B_1 und C eine Vaguswirkung hervorruft, die auch die terminalen Fasern im Inselapparat betrifft und schließen daraus auf eine neurogen erzeugte Verstärkung der Insulinausschüttung. In der Tat konnten sie auch eine Vermehrung des Insulins feststellen. Wenn sich diese Annahme bestätigen sollte, so würde diese Therapie ein Abgehen von der substituierenden Behandlung mit Insulin bedeuten.

Der andere Weg nun zu einer Verbesserung der Insulinanwendung, nämlich die Wirkungsdauer zu verlängern, ist ebenfalls und, wie wir gleich sehen werden, mit Erfolg beschritten worden. Denn wenn man die Injektionen praktisch nicht vermeiden konnte, so mußte nach Möglichkeiten gesucht werden, die Zahl der Einspritzungen zu verringern. Die Wege, die hierbei begangen worden sind, lassen sich in etwa folgende 3 Gruppen teilen:

1. Die Injektionen einer Insulinsuspension.
2. Der gleichzeitige Zusatz von Stoffen, die als Antagonisten des Insulins aufzufassen sind.
3. Die Injektionen einer schwerlöslichen Insulinverbindung.

Jede Insulinspritze, die wir dem Diabetiker bisher verabfolgt haben, bedeutete einen zwar nützlichen aber unphysiologischen Eingriff. Das bisher übliche wasserlösliche Insulin wird zu schnell resorbiert und wirkt daher als Insulinstoß, der nicht selten hypoglykämische Zustände zur Folge hat.

Wie verhält sich überhaupt die Insulinsekretion beim Gesunden?

Ueber die physiologische Steuerung der Insulinsekretion wissen wir zwar nicht viel. Sicher ist aber, daß die Abgabe in einem zeitlichen und quantitativen Verhältnis zur Aufnahme und Resorption der Nahrung steht. Die Beschäftigung mit neuartigen Möglichkeiten der künstlichen Insulinzufuhr muß aber gerade auch auf die Frage ihre Aufmerksamkeit lenken, wie man die künstliche Insulinzufuhr der physiologischen Insulinsekretion möglichst angleichen kann. Es steht fest, worauf besonders Katsch, Schoderer und Klatt hingewiesen haben, daß der Kohlehydratstoffwechsel durch den Blutzucker selbst ein Regulator der Insulinsekretion ist. Erhöhung des Blutzuckerspiegels hat Insulinsekretion zur Folge. Diese selbstregulatorische Insulinsekretion erreicht in den ersten 7 Stunden nach einer Kohlehydratmahlzeit ihr Maximum. Sie ist überschießend. Es folgt der alimentären Hyperglykämie eine hypoglykämische Nachphase. Eine zweite innerhalb dieser Sekretionsphase gegebene Mahlzeit trifft auf eine Insulinbereitschaft, die zweite alimentäre Hyperglykämie ist niedriger und fällt schneller ab als die erste (Staub).

Da unsere Mahlzeiten im allgemeinen in einem Abstand folgen, der innerhalb der Dauer dieser „Insulinose" liegt, heißt das also, daß wir dauernd in Insulinbereitschaft stehen. Wir müssen uns vorstellen, daß dieser Rhythmus im Bedarfsfalle vom Sympathicus durchbrochen wird.

Daß neben der chemischen Regulation auch rein nervöse bestehen, ist bekannt. Auch die Insulinsekretion selbst ist daran beteiligt, insofern hoher Insulinspiegel weitere Sekretion hemmt (Holm, zit. nach Trendelenburg, Hormone). In Einzelheiten gehende Kenntnisse liegen jedoch zu dieser Frage nicht vor.

Physiologisch müssen wir uns also einen gewissen Dauerinsulinspiegel vorstellen, der entsprechend der Nahrungsaufnahme und durch sie veranlaßt größere Erhebungen erfährt.

Diese alimentären Erhebungen werden durch die heute übliche subcutane Insulinbehandlung nachgeahmt. Immerhin dürften ihre Wirkungen wesentlich heftiger sein als die der natürlichen Insulinabsonderung. Nachteile, die sich hieraus ergeben, sind unverkennbar. Der oft schmale Weg zwischen Glykosurie, hoher Hyperglykämie und Ketonämie einerseits und der Hypoglykämie andererseits kann oft nur durch äußerst spezialisierte Behandlungskunst gefunden und mit großen Opfern an Bewegungsfreiheit seitens des Patienten erkauft werden.

Die ersten Bestrebungen, ein über längere Zeit wirksames Insulindepot zu schaffen, um so besonders schweren Diabetikern mehrmaliges Spritzen am Tage zu ersparen und durch die allmählichere, gleichmäßigere Insulinresorption die Neigung zu Insulinreaktionen zu verringern, reichen sehr weit zurück.

Bereits 2 Jahre nach der Entdeckung des Insulins durch Banting und Best versuchte Campbell 1923, durch Verwendung des Insulins in 20%iger Gummi-arabicum-Lösung eine Insulindepotwirkung zu erzielen. Die Ergebnisse waren jedoch wegen ungenügender und vor allem ungleichmäßiger Wirkungsweise unbefriedigend.

Unter Verwendung der verschiedensten Depotgrundlagen wurde in den Folgejahren das Problem zu lösen versucht.

De Jongh und Laqueur setzten dem Insulin Eiweiß aus dem Pankreas hinzu mit dem Ergebnis, daß die maximale Wirkung hinausgeschoben wurde.

Bei ihren Arbeiten über parenterale Depots wasserlöslicher Medikamente benutzten Strauch und Bernhardt zunächst Schleimstoffe, in der Pharmakologie als Mucilagina bekannt, kamen jedoch zu dem Schlusse, daß diese Stoffe ungeeignet sind. Daraufhin wurde versucht, sich gewisse Adsorptionsvorgänge nutzbar zu machen. Die besten der adsorbierenden Stoffe gehören aber gerade zu den festen und nicht resorbierbaren Körpern (Carbo animalis, Bolus alba, Silicate, Kieselgur usw.) und schieden somit aus. In Betracht kamen daher nur die Kolloide, aber auch diese waren für die Lösung des Depotproblems aus mehreren Gründen nicht geeignet. Vor allem werden diese Stoffe selbst zu schnell resorbiert, um als Träger eines Depots wirken zu können. Außerdem ist die Adsorptionswirkung der Kolloide im allgemeinen viel zu schwach. Schließlich ist zu bedenken, daß der größte Teil der Kolloide, besonders die Eiweise, üble Nebenerscheinungen verursacht.

Es wurden ferner Versuche gemacht, Suspensionen in Oel herzustellen. Hedvall war so vorgegangen, daß er Insulin „Leo“ in einem Mörser sehr fein pulverte und dann eine gewisse Menge Olivenöl zusetzte, derart, daß 1 ccm. des Oeles 5 — 10 Einheiten des Insulins entsprach.

Gute Erfolge wurden erzielt bei Verwendung von Adeps lanae anhydricus, das die Fähigkeit der Wasserbindung und damit der Bindung wasserlöslicher Stoffe in hohem Maße besitzt.

Als Nachteil stellte sich jedoch heraus, daß die Emulsion zu beständig war, es erfolgte keine erhebliche Abgabe. Außerdem ist

die chemische Zusammensetzung des Lanolins nicht völlig geklärt und in seinem Hauptteil ist es anscheinend überhaupt nicht resorbierbar.

Anschließend wurden von Bernhardt und Strauch Versuche mit Cholesterinen angestellt, die da sie körpereigen, ungiftig und resorbierbar sind. Es wurde reines Metacholesterin angewendet mit Zusatz von Olivenöl und Myricin, eines chemisch reinen Wachskörpers. In dieser Olivenöl-Metacholesterin-Myricin-Emulsion sahen die Autoren eine vielversprechende Möglichkeit, ein Depot wasserlöslicher Medikamente parenteral zu setzen.

Auf Grund der bisher gemachten Erfahrungen konnte man folgende Forderungen an das Vehikel stellen, um es als Depotträger zuzulassen:

1. Das Vehikel muß sowohl gegenüber dem Medikament als auch dem Körper gegenüber (Organe, Applikationsort) völlig indifferent sein.
2. Es darf keinerlei störende Nebenwirkungen erzeugen und muß, wenn auch langsam, resorbierbar sein.
3. Die Menge des Vehikels soll möglichst nur einen Bruchteil des Medikamentes ausmachen.
4. Das Vehikel muß den äußeren Anforderungen der parenteralen Therapie genügen (Haltbarkeit, Sterilisierbarkeit, injizierbare Konsistenz).
5. Das Vehikel muß aus chemisch genau bekannten Körpern bestehen.

In einer weiteren Arbeit berichtet Bernhardt, daß eine Wasserölemulsion geschaffen wurde, die das Medikament von Oel umhüllt und gebunden enthält, und so durch die langsame Oelresorption die Abgabe des Medikamentes reguliert wird. Es wurden Insulindepots von 100 — 1000 E. gegeben, die ca. 1 Woche lang ausreichten.

Die gleiche Emulsion wurde von H. Chabanier, C. Lobo-Onell und E. Lelu angewendet.

Die Nachteile des von Chabanier verwendeten Präparates „Lipensyl" bestanden darin, daß es sehr zähflüssig und schwer dosierbar war, 1 Teilstrich enthielt 10 E. Insulin. Außerdem war die Wirkung ungleichmäßig, es wurden schwere hypoglykämische Shockwirkungen beobachtet. Schließlich war es auch zu teuer, denn 400 E. kosteten 15.— Mk.

Nach den oben vorgetragenen Gesichtspunkten war zu den Möglichkeiten der Diabetesbehandlung mit einem langsam resorbierbaren Insulin folgendes zu sagen. Dem Ideal des oralen Insulins konnte man sich durch Injektion eines evtl. für mehrere Tage ausreichenden Depots insofern nähern, als wenigstens an die Stelle von 2—3 täglichen Einspritzungen eine Injektion im Laufe mehrerer Tage treten konnte. Auf der anderen Seite mußte man sich klar darüber sein, daß die kontinuierliche Abgabe von Insulin aus dem Depot auch nicht den physiologischen Verhältnissen der Insulinsekretion entsprechen könnte. Nehmen wir für die subcutane Injektion wässrigen Insulins eine vielleicht noch zu starke Stoßwirkung an, so ist hier mit einem ziemlich konstanten Insulinspiegel zu rechnen, der sich den Bedürfnissen einer in Phasen erfolgenden Kohlehydratresorption vielleicht nicht würde anpassen können.

Umber trennt bei der physiologischen Insulinsekretion eine geringe Dauerabgabe von Insulin und die alimentäre Stoßsekretion. Nach seiner Ansicht ersetzen und imitieren wir mit dem wässrigen Insulin die alimentäre Stoßsekretion, vermutlich in etwas heftiger, nicht ganz natürlicher Weise. Aber die Substitution für das fehlende Insulin erfolgt immerhin zu den Zeiten größten Bedarfes, während die basale dauernde Insulinbildung nicht unterstützt oder ersetzt wird. Bei der Behandlung mit Insulindepot verschaffen wir dem diabetischen Organismus, gerade umgekehrt, einen dauernden Insulinspiegel im Blut. Er ist vermutlich (mindestens in gewissen Phasen der Wirkung) höher als normal. Darauf weißt auch das dauernd etwas erniedrigte Blutzuckerniveau hin, das manchmal bei Mastkuren mit Depotinsulinen bei Nichtdiabetikern beobachtet wurde. Es fehlt dagegen eine Substitution der alimentären Stoßsekretion von Insulin.

Betrachten wir jetzt die Versuche, die im Rahmen der oben erwähnten Gruppe 2 unternommen wurden. Hier führten ganz andersartige Ueberlegungen zur Herstellung des Deposulins der Fa. Brunnengräber, das Schweers sowie H. Taeger und L. Danish mit Erfolg anwandten. Bei diesem Präparat handelt es sich um eine Kombination von Hypophysenhinterlappenextrakt mit Insulin. Wenn wir auch einiges über die Bedeutung der Hypophysenhinterlappenhormone, namentlich ihren vasopressorischen Effekt, ihre Einwirkung auf das Pankreas, den Blutzucker und den Fettstoffwechsel wissen, so ist die theoretische Wirkung dieses Gemisches doch noch nicht genügend geklärt. Die Frage nach einer

Beziehung zwischen der Hypophyse und dem Inselsekret ist bereits wenige Jahre nach der Insulinentdeckung aufgeworfen worden. 1923 berichtete Burn und 1925 Magenda und auch Lawrence, daß Hypophysenhinterlappenextrakte eine dem Insulin entgegengesetzte Wirkung besitzen. Denn das damals angewandte Pituitrin beseitigt bei vorheriger oder auch gleichzeitiger Darreichung die hypoglykämisierende Wirkung einer Insulininjektion. Wermer und Monguio, die sich 1933 mit dieser Frage ausführlicher beschäftigt haben, konnten eine antagonistische Wirkung von Hypophysenhinterlappenhormon und Insulin nicht regelmäßig und dann auch nur bei subkutaner Anwedung nachweisen. Sie nehmen an, daß, wenn überhaupt mit einer solchen Gegenwirkung zu rechnen ist, sie auf Aenderungen in der Resorption des Insulins oder einer Mobilisierung des Adrenalins beruhen könnte. Diese Versuche mögen etwa die theoretische Grundlage für das Deposulin-Brunnengräber sein. Es gelang, mit Deposulin mehrfache tägliche Injektionen zu ersetzen und dabei eine Nivellierung der Tagesblutzuckerkurve und Herabsetzung der Glykosurie zu erzielen.

Andere Versuche gingen dahin, die vasokonstriktorische Wirkung des Adrenalins auszunutzen und durch Zusatz dieses Körpers zum gewöhnlichen wasserlöslichen Insulins eine verzögerte Insulinresorption zu erzielen. 1934 wurde von Vilh. Clausen und Lottrup, ebenso von Johannes Clausen und Andersen über günstige Ergebnisse, die mit dem Insulin-Adrenalin erzielt wurden, berichtet. Die bekanntesten Insulinmarken dieser Gruppe sind außer dem bereits erwähnten Deposulin das „Insugerman" mit einem Zusatz von Hypophysenhinterlappenextrakt und das „Adrenalin-Insulin" (Novo) mit einem Zusatz von Adrenalin in der Konzentration von 1: 50 000 und 1: 25 000.

Ein großer Nachteil haftet jedoch diesen Insulinarten an. Die Injektionen müssen streng subcutan verabreicht werden. Vilh. Clausen, der in der Frage der Insulinkombinationen mit vasokonstriktorischen Zusätzen wohl die größte Erfahrung besitzen dürfte, sagt: Es ist sehr wichtig, daß die Injektionen subcutan gegeben werden und daß die Kanüle nicht unter die Fascie gelangt, weil in solchen Fällen trotz des Zusatzes von Adrenalin schnell eine kräftige Wirkung eintritt, die sich auch schnell verliert. Da selbst intelligente Diabetiker, auch Jugendliche mit geringem Fettpolster, bestimmt nicht immer darauf achten werden, richtig subcutan zu

injizieren, ist diese Gruppe von Insulinpräparaten zur allgemeinen Verwendung abzulehnen.

Auch eine Kombination von Insulin mit Tanninsäure wurde verwendet. 1935 wurde von Bischoff und Maxwell auf Grund von Tierversuchen hierüber berichtet. Die erzielten günstigen Ergebnisse konnten von P. A. Gray bestätigt werden. Diesem Gemisch kommt jedoch nur theoretische Bedeutung zu, da es bedenklich ist, einen Stoff wie die Tanninsäure dauernd dem Körper zuzuführen.

Der letzte Weg zum Depotinsulin schließlich, nämlich eine Art Insulinverbindung zu schaffen, die sich nach der Injektion relativ langsam im Gewebe auflöst, scheint am aussichtsreichsten zu sein.

Ein neuer Abschnitt begann in der Depotinsulinforschung mit der Einführung der Präparate „Insulindurant" und „Protamininsulin" bezw. „Protamin-Zink-Insulin".

Klein und Große berichteten aus dem biologischen Laboratorium der I. G. Farbenindustrie, Werk Oppau, über ein dort hergestelltes „Insulindurant", und zwar wurden 3 verschiedene Modifikationen verwendet. Die Hauptbestandteile waren neben Insulin: Olivenöl, Myricin, Wasser, Lecithin als Emulgator, ein Desinfizienz und eine Puffersubstanz. 1 ccm. der Durantmasse enthielt 20 I. E. Insulin.

Beobachtungen von Best, Lampbell und Fletcher ergaben, daß durch die Reinigung des Insulins die Lokalreaktionen zwar vermieden werden, aber zu gleicher Zeit auch die physiologische Wirkung des Insulins leidet. Hagedorn (Kopenhagen) stellte nun 1936, wohl auf Grund dieser Beobachtung, Verbindungen des Insulins mit verschiedenen Eiweißen her. Er fand, daß basische Monoprotamine sich mit Insulin verbinden und daß diese Verbindung bei einem bestimmten pH ausgefällt werden kann.

Unsere Kenntnis über die verschiedenen Protamine, die aus dem Sperma bestimmter Salmarten gewonnen werden, verdanken wir Miesch und der späteren Bearbeitung durch Kossel und Mitarbeiter.

Diese oben erwähnte Fällung zeigte einen praktisch konstanten Insulingehalt. Nach Injektion des in Flüssigkeit suspendierten Niederschlages wurde das Insulin aus den Geweben langsamer als reines Insulin abgespalten und resorbiert. So konnten Beecher und Krogh darlegen, daß das gewöhnliche Insulin schon nach

etwa 45 Minuten aus den Geweben verschwunden ist, während das Protamin-Insulin noch bis zu 5 Stunden nachweisbar blieb.

Hagedorn und Mitarbeiter und Krarup konnten über klinische Erfahrungen mit der Protamin-Insulin-Behandlung an 85 Diabetikern aller Schweregrade berichten. Verwandt wurde ein aus dem Salmo irideus gewonnenes Monoprotamin, da dieses ein Protamin-Insulin ergab, dessen pH-Wert nahezu mit demjenigen der Gewebsflüssigkeit übereinstimmt. Die besten Resultate wurden erzielt durch Kombination von wasserlöslichem Insulin (morgens gegeben) und einer abendlichen Protamin-Insulin-Injektion. Aber auch mit einer einzigen morgendlichen Protamin-Insulin-Injektion oder bei schweren Fällen mit je einer morgendlichen und abendlichen Protamin-Insulin-Injektion konnte eine gute Stoffwechseleinstellung erreicht werden. Hagedorn und Mitarbeiter faßten ihre Ergebnisse der Protamin-Insulin-Behandlung, die von allen Diabetikern reaktionslos vertragen worden sei, dahingehend zusammen, daß mehr als 2 Protamin-Insulin-Injektionen niemals notwendig wurden. Durch die gleichmäßiger und längere Zeit anhaltende Protamin-Insulin-Wirkung seien die Blutzuckerschwankungen weniger stark, Insulinreaktionen seltener und weniger heftig, und schließlich der Insulinbedarf in vielen Fällen geringer. Die Protamin-Insulin-Verwendung komme besonders den schweren Fällen von Diabetes und unter diesen den kindlichen und jugendlichen Diabetikern zugute, da durch die abendliche Protamin-Insulin-Injektion eine ausreichende gleichmäßige Insulinwirkung mit Vermeidung von nächtlichen Insulinreaktionen und morgendlichem Blutzuckeranstieg und Glykosurie gewährleistet werde.

Diese sehr günstig lautenden Mitteilungen Hagedorns gaben Anlaß zur Nachprüfung durch eine große Anzahl besonders amerikanischer Kliniker.

Root und Mitarbeiter aus der George-F. Baker-Klinik, Boston, die als erste das Hagedornsche Präparat an 15 Diabetikern nachprüften, urteilten zunächst noch sehr zurückhaltend. Bei schweren Fällen von Diabetes konnte von ihnen nur die abendliche Insulininjektion durch Protamin-Insulin ersetzt werden. Nachteile wurden darin gesehen, daß das Protamin-Insulin, wenn einmal in einer Ampulle gemischt, nur für einen Zeitraum von Tagen, höchstens bis zu einigen Wochen haltbar blieb, verschiedenes Insulin für die Morgen- und Abendinjektion verwendet werden müsse und in Fällen schnellen Insulinbedarfs, während Infektion und Acidose, das Protamin-

Insulin versage. Es sei erstrebenswert, ein Insulinpräparat zu schaffen, das in seiner Wirkung zwischen dem „neuen" und dem „alten" Insulin stehe.

In letzter Zeit berichtete Frey aus der Wiener Universitätsklinik über sehr gute Ergebnisse bei Behandlung des kindlichen Diabetes mit dem Hagedornschen Präparat (Insulin Leo Retard).

Schon vor diesen neueren Feststellungen von Hagedorn hatten Bertrand und Macheboeuf Versuche darüber angestellt, wieweit es möglich sei, die Wirkung des Insulins durch Zusatz von Metallen zu verändern. Sie hatten hierbei beobachtet, daß vor allem Kobalt und Nickel die Insulinwirkung verlängern. 1935 erbrachten Fischer und Scott den Nachweis, daß Zink in verhältnismäßig großer Menge in der Bauchspeicheldrüse vorkommt. Nach Best, Scott und Fischer verbinden sich 1,5—3 Moleküle Zink mit 1 Molekül Insulin zu einem regulären Zinksalz. Bei Ueberschuß von Zink resultiert ein irreguläres Zinkinsulin. Besonders wichtig war ferner die Feststellung, daß weitgehend gereinigtes Insulin, das praktisch keinen Aschegehalt mehr besaß, wie auch Protaminzinkinsulin, dessen Aschegehalt sehr niedrig war, gleichermaßen die protrahierte Insulinwirkung vermissen läßt. Man kann demnach annehmen, daß das Zink eine besondere Bedeutung bei der Verbindung zwischen Protamin und Insulin besitzt.

Außer der Verlängerung und Verstärkung der Insulinwirkung ließ die Verwendung eines Zinkzusatzes zum Protamin-Insulin als weiteren praktisch wichtigen Vorteil feststellen, daß das so gewonnene Protamin-Zink-Insulin im gebrauchsfertigen Zustand wesentlich länger haltbar blieb als Protamin-Insulin-Reatard-Hagedorn, das der Patient noch dazu erst nach Mischung mit einem Phosphatpuffer injizieren konnte.

Das auf diese Weise in U. S. A. durch Zinkzusatz modifizierte Hagedornsche Protamin-Insulin enthält auf 100 Einheiten Insulin 0,2 mg. Zink.

Da von Joslin und Mitarbeitern, Wilder, Rabinowitch und zahlreichen anderen Klinikern übereinstimmend sehr günstige klinische Ergebnisse mit diesem Protamin-Zink-Insulin erzielt werden konnten, nahmen inzwischen sämtliche kanadischen und amerikanischen Insulinproduzenten in Zusammenarbeit mit dem Insulinkomitee von Toronto die Herstellung dieses Protamin-Zink-Insulins auf.

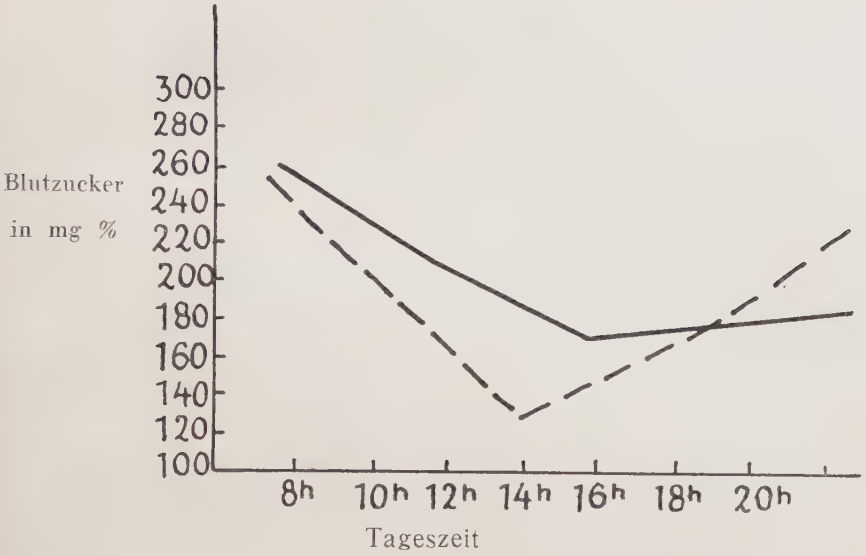
Wilder beurteilte das Protamin-Zink-Insulin ebenfalls günstig, befürchtete aber, daß die Umstellung von gewöhnlichem Insulin auf Zink-Protamin-Insulin in der Hand des Ungeübten zu schweren Zwischenfällen führen könne. Er weist außerdem darauf hin, daß bei Verwendung von Protamin-Zink-Insulin zwar seltener Insulinreaktionen vegetativ-neurotischen Charakters, dafür aber umso schwerere, da von dem Patienten wegen des allmählichen Einsetzens oft nicht rechtzeitig erkannte, Insulinhypoglykämien beobachtet werden konnten.

Es ist in letzter Zeit zwar mehrmals über das Zink-Protamin-Insulin berichtet worden. Dabei handelte es sich aber immer um Mitteilungen von Erfahrungen, die bei klinischer Beobachtung gemacht wurden, bezw. bei ambulanter Nachbehandlung im Anschluß an klinische Einstellung. Mir kommt es darauf an, zu zeigen, welche Bedeutung dem Z.-P.-Insulin in der Hand des praktischen Arztes zukommt.

Es wurden 20 Diabetiker verschiedener Schweregrade bis zu 8 Monate lang ambulant mit Zink-Protamin-Insulin behandelt und beobachtet. Die Patienten, die unsere Poliklinik aufsuchten, waren z. T. berufstätig und gehörten den verschiedensten Altersstufen an. Die meisten Patienten hatten bisher das übliche wasserlösliche Insulin benutzt, ein Teil von ihnen wurde zum ersten Male mit Insulin eingestellt. Zur Verwendung gelangte das Protamin-Zink-Insulin „Novo", das im Therapeutisk Laboratorium „Novo", Kopenhagen, hergestellt wird. Das Insulin wird in einer Konzentration von 400 E. in 10 ccm. geliefert und ist nach Angabe der Firma 6 Monate haltbar. Es unterscheidet sich schon äußerlich von dem Altinsulin dadurch, daß man in der Ampulle eine Suspension eines weißlichen Niederschlages in Pufferlösung vorfindet, der vor Gebrauch aufzuschütteln ist.

Wir sind zunächst so vorgegangen, daß wir bei einzelnen Patienten an verschiedenen Tagen einmal Altinsulin und einmal P.-Z.-Insulin anwandten und so die Wirkung beider Präparate auf den Blutzucker feststellen und vergleichen konnten.

Die gefundenen Ergebnisse lassen sich kurvenmäßig folgendermaßen darstellen:



Diesen Kurventyp fanden wir immer wieder. Es läßt sich daraus entnehmen, daß das Protamin-Zink-Insulin im Vergleich mit dem Altinsulin eine protahierte Wirkung hat und gleichzeitig die Blutzuckerkurve nivelliert, so daß tiefe Kurventäler und die damit verbundenen hypoglykämischen Shockerscheinungen eher vermieden werden können.

In bezug auf die Insulinmenge gingen wir so vor, daß wir den Patienten, die bisher Altinsulin gespritzt hatten, zunächst die gleiche Anzahl Einheiten des Z.-P.-Insulins gaben. Hatten sie bisher einmal am Tage gespritzt, so ließen wir es dabei. Dagegen wurden 2 oder 3 Spritzen, die früher täglich nötig waren, addiert und zunächst die Gesamtzahl der Einheiten mit einer einmaligen morgendlichen Injektion appliziert.

Patienten, deren Diabetes zum erstenmal behandelt wurde, wurden auf herkömmliche Weise eingestellt.

Als Standardkost wurden 2 — 3 g KH pro kg und 1 — 1,5 g Eiweiß und 2 — 3 g Fett pro kg Körpergewicht verabfolgt. Bei der Verteilung der KH muß darauf geachtet werden, daß entsprechend der einmaligen morgendlichen Injektion eine ausreichend große Menge, etwa 45% der Tagesmenge, am Vormittag verzehrt wird, daß aber auch, auf die protrahierte Wirkung Rücksicht zu nehmen ist und eine genügende Menge, etwa 20% für den Abend übrig bleibt.

Etwa 4 Tage nach Beginn der P.-Z.-Insulin-Behandlung stellte sich in den meisten Fällen eine Besserung der Toleranz, so daß die Insulinmenge bei gleichem KH-Angebot allmählich reduziert werden konnte. Die endgültige Einsparung betrug im Durchschnitt 10 bis 15% der früher verbrauchten Menge.

Die Technik der Injektion ist die gleiche wie beim gewöhnlichen Insulin.

Reizerscheinungen wurden in keinem Falle beobachtet. Nur 1 Patient gab regelmäßig, trotzdem streng subcutan injiziert wurde, im Augenblick der Injektion ein brennendes Gefühl an, das aber nur ganz kurze Zeit andauerte. Bei der Injektion von gewöhnlichem wasserlöslichem Insulin spürte der Patient nichts.

Eine Patientin, die uns als insulinempfindlich bereits bekannt war, gab auch bei geringen Mengen des P.-Z.-Insulins unangenehme Sensationen an, die insofern anders als beim Altinsulin verliefen, als sie besonders in Kopfschmerzen und Uebelkeit bestanden.

Hypoglykämische Zustände, die bei 2 Patienten nachts auftraten, da die abendliche KH-Menge zu gering war, traten nicht shockartig auf, sondern ganz allmählich. Im Vordergrund standen Uebelkeit mit Neigung zum Erbrechen. Wenn die Patienten, die früher Hypoglykämien erlebt haben, ausreichend auf die Andersartigkeit des Verlaufes solcher Zustände bei dem neuen Insulin hingewiesen werden, ist in diesem Umstand keine besondere Gefahr zu sehen.

Einige Krankengeschichten mögen zur Erläuterung dienen.

Patient K. R. 37 J. stammt aus Diabetikerfamilie.

Pat. wurde bisher mit zweimal 25 E. Altinsulin bei einer Kost von 200 g. K. H., 75 g Eiweiß und 150 g. Fett im Stoffwechselgleichgewicht gehalten. Es erfolgte Umstellung auf P.-Z.-Insulin, und zwar wurden 50 E. in einer Spritze am Morgen verabfolgt. Die Kost blieb die gleiche. Am nächsten Tage stieg der Nüchternblutzucker, der 180 mg% betragen hatte, zunächst auf 195 an und hielt sich an den beiden nächsten Tagen ungefähr auf gleicher Höhe, außerdem trat geringe Glykosurie auf. Am 4. Tage sank der Blutzucker-Nüchternwert auf 170 ab und hielt sich seit dem Ende der ersten Behandlungswoche um 160 mg%. Nach 3 Wochen wurde der Abbau des Insulins versucht. Es gelang, den Insulinbedarf auf 42 E. pro Tag zu reduzieren, ohne daß der Blutzucker erhöht oder die Kost geändert wurde.

Zu der anfänglichen Blutzuckererhöhung und geringen Glykosurie ist zu sagen, daß auch Joslin diese Erscheinung beobachtet hat. Die geringe Stoffwechselverschlechterung hat aber immer nur ganz vorübergehend angehalten.

Patientin A. T., 62 J. Seit 1927 Diabetes.

Pat. ist damals behandelt worden, hat aber jetzt schon fast 1 Jahr lang kein Insulin mehr gespritzt, da sie, wie sie angab, durch die Tatsache, zweimal am Tage spritzen zu müssen, sehr deprimiert war. Als sie zu uns kam, betrug der Blutzucker 297 mg%, der Harnzucker 4,8 % bei einer Harnmenge von 2,5 Litern in 24 Std. Pat. bekam zunächst 52 E. P.-Z.-Insulin bei einer Kost von 160 g KH, 70 g Eiweiß und 140 g Fett. Der Blutzucker ging bei dieser Behandlung auf 140 mg% zurück, die Glykosurie verschwand. 14 Tage nach Beginn der Behandlung wurde die Insulinmenge vorsichtig reduziert. Pat. erhält jetzt bei gleicher Kost nur noch 40 E. und ist dabei harnzuckerfrei, während der Blutzucker um 140 mg% liegt.

Die oben geschilderten Tatsachen zeigen, daß das Protamin-Zink-Insulin nicht nur in der Klinik, sondern auch bei Anwendung in der täglichen Praxis dem bisher verwendeten Insulin in mehrfacher Hinsicht überlegen ist und hoffentlich dazu beitragen wird, das vielfach beobachtete Nachlassen des Vertrauens zahlreicher Diabetiker zur Insulinspritze, die immer noch notwendig ist, zu heben.

Schrifttum.

Ammon: Therapie der Gegenwart, Heft 6 (1938).
Bernhardt: 40. Kongreß für innere Medizin 269 (1928).
— und Strauch: Z. klin. Med. 104, 744 (1926).
Campbell: Lancet 77, 205 (1923).
Chabanier und Mitarbeiter: Presse med. 1931, 219.
Clausen, Wilh. und Lottrup: Zit. nach Schweers, Klin. Wschr. 11, 392 (1937).
Donath und Tanne: Arch. exper. Path. 119, 222 (1927).
Frey: Med. Klin. 9, 300 (1937).
Gray, P. A.: Endocrinology 20, Nr. 4, 461 (1937).
Hagedorn, Jensen, Krarup, Wodstrup: J. amer. med. Assoc. 106, 177 (1936).
Heinsen und Reinwein: Dtsch. med. Wschr. 10, 325 (1938).
De Jongh und Laqueur: Biochem. Zbl. 163, 371 (1925).
Katsch, Schoderer und Klatt: Z. klin. Med. 129, 608 (1936).
Kestermann und Schleining: Z. klin. Med. 133, 779 (1938).
Klein und Große: Z. exper. Med. 96, 623 (1936).
Köster: Fschr. d. Ther., Heft 9 (1938).
Root, White, Marble und Stotz: J. amer. med. Assoc. 106, 180 (1936).
Schler: Fschr. d. Therap., Heft 9 (1938).
Störring: Fschr. Ther., 1, 11 (1938).
Umber: Dtsch. med. Wschr. 7, 241 und 8, 287 (1932).
— und Störring: Klin. Wschr. 47, 1710 (1936).
Wilder, R. M.: Arch. int. Med. 59, 329 (1937).
Wolff: Schweiz. med. Jb. 1937.

Lebenslauf.

Ich, Werner Strauch, wurde am 29. März 1911 zu Berlin-Hermsdorf als Sohn des Kaufmanns Franz Strauch geboren.

Nach zwölfjährigem Schulbesuch legte ich im Februar 1929 am Realgymnasium zu Berlin-Hermsdorf die Reifeprüfung ab.

Anschließend war ich im Werkzeugbau praktisch tätig und begann im Wintersemester 1930 mit dem Studium der Medizin an der Universität Berlin.

Im Juli 1933 legte ich in Berlin die ärztliche Vorprüfung ab. Während des Sommersemesters 1934 war ich an der Universität Königsberg immatrikuliert.

Das medizinische Staatsexamen bestand ich in Berlin im Dezember 1936. Anschließend war ich vier Monate lang als Medizinalpraktikant auf der Neurologischen Abteilung des Ludwig-Hoffmann-Hospitals in Berlin-Buch und acht Monate auf der Inneren Abteilung des Augusta-Hospitals zu Berlin tätig.

Am 4. Januar 1938 erhielt ich die ärztliche Bestallung.

Im Jahre 1938 arbeitete ich als Volontärassistent in der III. Medizinischen Universitäts-Poliklink in Berlin, Ziegelstraße.

Seit dem 1. Januar 1939 bin ich Volontärassistent an der Chirurgischen Universitäts-klinik in Berlin, Ziegelstraße.